

**GIPERURIKEMIYALI YURAK KASALLIKLARI FONIDA BUYRAK
YETISHMOVCHILIGINI DORI ALMASHINUVI ORQALI BOSHQARISH:
FEBUKSOSTAT VA TOPIROKSOSTAT TAQQOSIY TAHLILI**

Bekmurodova Malika Ruzimurod qizi

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son
Davolash ishi fakultetining 5-bosqich talabasi
bekmurodovamalika15@gmail.com*

G'aniyev Asadbek Ulug'bekovich

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son
Davolash ishi fakultetining 4-bosqich talabasi
@asadbekjon21gmail.com*

Adxamov Asror Adxam o'g'li

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son
Davolash ishi fakultetining 4-bosqich talabasi
adhamovasror605@gmail.com*

Ilmiy rahbar : Toirov Doston Rustamovich

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Ichki
kasalliklar propedivtikasi kafedrası dotsenti, PhD*

ANNOTATSIYA: Giperurikemiya surunkali buyrak yetishmovchiligi rivojlanishida muhim xavf omillaridan biri bo'lib, uning kechishini og'irlashtiradi. Ushbu subanalitik TROFEO surunkali buyrak yetishmovchiligi tekshirish tadqiqotida yurak-qon tomir jarrohlik amaliyoti o'tkazgan giperuremik bemorlar orasidan hisoblangan buyrak filtrlash tezligi 60 ml/min/1.73 m² dan past bo'lgan bemorlar ajratilib, ksantin oksidaza fermentini bloklovchi ikki dori – febüksostat va topioksostat – ta'siri solishtirildi. 42 nafar bemor febüksostat, 39 nafar bemor esa topioksostat bilan davolangan. Tadqiqotning asosiy ko'rsatkichi sifatida qon zardobidagi siydik kislotasi darajasi baholangan bo'lib, febüksostat uni klinik jihatdan muhim bo'lgan 6,0 mg/dL darajadan oshirmasdan ushlab turgan. Ikkinchi darajadagi ko'rsatkichlar — kreatinin, buyrak filtrlash tezligi, sistatin-C va oksidlangan lipoproteinlar — febüksostat foydasiga ijobiy o'zgarishlarni namoyon etdi. Urin albumin va lipid profili parametrlarida esa sezilarli farqlar aniqlanmadi. Ushbu natijalar asosida febüksostat surunkali buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda siydik kislotasi almashinuvini barqaror nazorat qilishda va buyrak faoliyatini saqlab qolishda ustun terapevtik vosita sifatida baholanadi.

KALIT SO'ZLAR: TROFEO tadqiqoti, giperurikemiya, surunkali buyrak yetishmovchiligi, Ksantin oksidaza-reduktaza ingibitorlari, febüksostat, topioksostat, siydik kislotasi

KIRISH: Giperurikemiya yangi boshlanuvchi buyrak kasalligi va surunkali buyrak kasalligiga olib kelish xavfi mavjud metabolik kasallik. Ksantin oksidaza-reduktaza ingibitorlari butun dunyo miqyosida giperurikemiya davolashda qo'llaniladi. So'nggi yillarda ushbu dori guruhining yangi vakillari — feboksostat va topiroksostatning samaradorligi haqida ilmiy natijalar e'lon qilingan. Avvalgi kuzatuvlarda feboksostatning zardobdagi siydik kislotasi darajasini allopurinolga nisbatan tezroq kamaytirishi, kuchliroq buyrakni himoya qiluvchi xususiyatlarga egaligi, shuningdek, antioksidant va yallig'lanishga qarshi ta'siri ustun ekanini aniqlangan. Bu holatlar allopurinol va feboksostat o'rtasidagi bevosita taqqoslovchi NU-FLASH nomli tadqiqotda ko'rsatilgan. Shuningdek, feboksostat va topiroksostatni o'zaro taqqoslashga qaratilgan TROFEO (trial of febuxostat and topiroxostat for hyperuricemia with cardiovascular disease) nomli tadqiqot yurak-qon tomir jarrohligidan o'tgan va giperurikemiya bilan asoratlangan 55 nafar bemor ishtirokida o'tkazilgan. Tadqiqot prospektiv kross-over shaklida rejalashtirilgan. Asosiy baholash mezonini sifatida zardobdagi siydik kislotasi darajasi belgilangan. Ikkinchi darajali ko'rsatkichlar quyidagilarni o'z ichiga olgan: zardobdagi kreatinin, taxminiy buyrak filtratsiyasi tezligi, siydikdagi albumin miqdori, sistatin C darajasi, oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein, eikosapentaenoik kislota va araxidon kislota nisbati, umumiy xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoprotein, yuqori zichlikdagi lipoprotein, qoldiqqa o'xshash zarralar tarkibidagi xolesterin, yuqori sezuvchanlikka ega C-reaktiv oqsil, B tipdagi natriyuretik peptid, shuningdek, dori vositalariga bog'liq nojo'ya reaksiyalar.

Ushbu tadqiqot natijalari feboksostatning siydik kislotasi darajasini topiroksostatga nisbatan tezroq va samaraliroq kamaytirganini, shuningdek, antioksidant xususiyatlarining ustun ekanini ko'rsatgan. Biroq bu tadqiqotda ikkala dori vositasi surunkali buyrak kasalligiga ega bo'lgan bemorlar orasida taqqoslanmagan. Shu sababli ushbu maqolada TROFEO tadqiqotida qatnashgan va yurak-qon tomir jarrohligidan o'tgan bemorlar orasidan surunkali buyrak kasalligi bo'lgan guruhda o'tkazilgan sub-tahlil — TROFEO surunkali buyrak kasalligi tadqiqoti bayon etilgan. Yurak-qon tomir jarrohligidan o'tgan bemorlar orasida surunkali buyrak kasalligiga ega bo'lganlar yuqori xavfli guruhga kiradi va aynan shunday yuqori xavfli bemorlarda tadqiqot o'tkazilgan.

MATERIALLAR VA USULLAR: Mazkur maqola surunkali buyrak kasalligi tadqiqotida TROFEO tadqiqotida ishtirok etgan bemorlar orasidan taxminiy buyrak filtratsiyasi tezligi 60 millilitr daqiqa boshiga 1,73 kvadrat metr yoki undan past bo'lgan bemorlar ustida sub-tahlil o'tkazilgan. TROFEO tadqiqoti yurak-qon tomir kasalliklari va giperurikemiya bilan og'rigan ambulator bemorlarda olib borilgan bo'lib, ularda allopurinol yoki feboksostat bilan davolash orqali zardobdagi siydik kislotasi darajasi 6 milligramm/detsilitr yoki undan past darajada nazorat

qilingan. Tadqiqotda bemorlar konvert usuli bilan tasodifiy tarzda guruhlariga ajratilgan: birinchi guruh 6 oy davomida febuxostat, ikkinchi guruh esa topiroksostat qabul qilgan. 6 oydan so'ng dori vositalari almashtirilgan va navbatdagi 6 oy davomida ikkinchi preparat bilan davolash davom ettirilgan. Boshlang'ich ma'lumotlar dori almashtirishdan oldin yig'ilgan va kuzatuv almashtirishdan keyingi 6 oy davomida davom ettirilgan. Asosiy baholovchi ko'rsatkich — davolashdan keyingi zardobdagi siydik kislotasi darajasi bo'lgan. Ikkinchi darajali ko'rsatkichlar quyidagilarni o'z ichiga olgan: zardobdagi kreatinin, taxminiy buyrak filtratsiyasi tezligi, siydikdagi albumin, sistatin C, oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein, eikosapentaenoik kislota va araxidon kislota nisbati, umumiy xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoprotein, yuqori zichlikdagi lipoprotein, qoldiqqa o'xshash zarralardagi xolesterin, yuqori sezuvchanlikka ega C-reaktiv oqsil, B tipdagi natriyuretik peptid va dori vositalariga bog'liq nojo'ya ta'sirlar. Zardobdagi siydik kislotasi, kreatinin, taxminiy buyrak filtratsiyasi tezligi, umumiy xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi va yuqori zichlikdagi lipoprotein hamda ularning nisbati davolashdan oldin va har oyda qayta o'lchangan. Siydikdagi albumin, sistatin C, oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein, eikosapentaenoik kislota va araxidon kislota nisbati hamda B tipdagi natriyuretik peptid esa davolashdan oldin, 3 va 6 oylarda baholangan.

O'lchov natijalari o'rtacha qiymat va uning standart xatoligi shaklida ifodalangan. Guruhlar o'rtasidagi parametrlar taqqoslashda ikki yo'nalishli dispersiya tahlili qo'llanilgan. P qiymat 0,05 dan kam bo'lsa, statistik jihatdan ahamiyatli deb baholangan.

NATIJALAR: TROFEO tadqiqotida jami 55 nafar bemor ishtirok etgan. Shundan TROFEO CKD sub-tahlilida 42 nafar bemor febuxostat guruhi, 39 nafar bemor esa topiroksostat guruhi tarkibida baholangan.

Bemorlarning xususiyatlari

	Febuxostat	Toxpiroxostat
Bemorlar soni	42	39
Yosh (yillar)	70.0 ± 8.0	70.8 ± 7.3
Jins (erkak: ayol)	31:11	28:11
Asosiy kasallik		
Yurak ishemik kasalligi	17 (41%)	17 (44%)
Klapn kasalliklari	15 (36%)	12 (31%)
Aorta kasalliklari	9 (21%)	9 (23%)
Boshqalar	1 (2%)	1 (2%)
Xavf omillari		
Qandli diabet	15 (36%)	15 (38%)
Gipertenziya	35 (83%)	32 (82%)

Dislipidemiya	29 (69%)	26 (67%)
Serebrovaskulyar kasalliklar	3 (7%)	3 (8%)
Semizlik	5 (12%)	5 (13%)
Chekish	13 (31%)	13 (33%)
Surunkali buyrak kasalligi bosqichi		
G3a	11	15
G3b	22	19
G4	9	5
Dori		
ARA	24 (57%)	21 (54%)
APF ingibitori	4 (10%)	4 (10%)
Renin ingibitori	4 (10%)	4 (10%)
Aldosteron ingibitori	23 (55%)	20 (51%)
Kalsiy antagonisti	17 (41%)	17 (44%)
Beta-bloker	30 (71%)	28 (72%)
Statinlar	29 (69%)	26 (67%)
Furosemid	21 (50%)	21 (54%)
Febuxostat	16 (38%)	38 (97%)
Toxpiroxostat	25 (60%)	0 (0%)
Allopurinol	1 (2%)	1 (3%)

Asosiy natija: Davolashdan oldin ham, keyin ham ikki guruh o'rtasida zardobdagi siydik kislotasi (SK) darajasi bo'yicha sezilarli farq aniqlanmagan. Biroq, febuxostat guruhida davolash davomida SK darajasi 6.0 mg/dL dan oshmagan, topiroksostat guruhida esa 7 nafar bemorda bu ko'rsatkich oshgani aniqlangan. Ushbu holat topiroksostat guruhi uchun statistik jihatdan sezilarli darajada yuqoriligi bilan ajralib turgan ($p = 0.004$). Dastlabki davolashda febuxostatning o'rtacha dozasi 17.3 ± 10.5 mg bo'lgan, va bu doza 6 oy davomida o'zgartirilmagan. Topiroksostat esa davolash boshida 63.1 ± 37.4 mg bo'lgan bo'lsa, u 6 oylik kuzatuv davomida bosqichma-bosqich ko'paytirilib, 74.4 ± 43.3 mg gacha yetkazilgan.

Ikkinchi darajali natijalar: Buyrak faoliyatiga oid ko'rsatkichlar: Davolashdan oldin zardob kreatinini (ZK) va baholangan buyrak filtratsiyasi (eGFR) bo'yicha sezilarli farq aniqlanmagan. Biroq 6 oydan so'ng, febuxostat qabul qilgan bemorlarda ZK darajasi pastroq ($p = 0.043$) va eGFR esa yuqoriroq ($p = 0.041$) bo'lgan. Siydikdagi albumin darajasi ikki guruhda ham davolashdan oldin va 3 hamda 6 oy davomida sezilarli farq ko'rsatmagan (3 oy: $p = 0.354$, 6 oy: $p = 0.313$). Sistatin-C darajasi davolashgacha teng bo'lgan, ammo 6 oydan so'ng febuxostat guruhida ancha past ekani kuzatilgan ($p = 0.011$).

Oksidlovchi stress belgisi (oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein – Ox-LDL): Davolashgacha farq bo'lmagan. Ammo 3 va 6 oydan so'ng febuksostat guruhida Ox-LDL darajasi topiroksostat guruhiga nisbatan pastroq bo'lgan (3 oy: $p = 0.038$, 6 oy: $p = 0.048$).

Yog'lar va yog' kislotalariga oid ko'rsatkichlar: Tarkibida umumiy xolesterin, triglitserid (TG), past zichlikdagi lipoprotein (LDL), yuqori zichlikdagi lipoprotein (HDL), ularning nisbati (L/H), qoldiq zarrachalar xolesterini va eikosapentanoik/araxidon kislotasi (EPA/AA) nisbati ikki guruh o'rtasida davolashdan oldin va keyin farq ko'rsatmagan.

Yallig'lanish belgisi (yuqori sezuvchan C-reaktiv oqsil – hs-CRP): Davolash oldi va keyin ikki guruhda farq aniqlanmagan.

BNP (B-tipdagi natriyuretik peptid): Davolashdan oldin ham, so'ng ham BNP darajasida sezilarli farq qayd etilmagan.

Ushbu tadqiqotda olingan ma'lumotlarga ko'ra, zardob kreatinini (ZK), baholangan buyrak filtratsiya tezligi (eGFR), sistatin-C va oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein (Ox-LDL) ko'rsatkichlari asosida febuksostat topiroksostatga nisbatan kuchliroq renoprotektiv va antioksidant ta'sirga ega ekanligi aniqlangan. Ksantin oksidaza reduktaza ingibitorlari (XOR-I) (allopurinol, febuksostat, topiroksostat)ning buyrak faoliyatini himoya qiluvchi xususiyatlari surunkali buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda ilgari ham qayd etilgan.

Pisano va hammualliflar tomonidan o'tkazilgan meta-analizda XOR-I preparatlari surunkali buyrak yetishmovchiligi rivojlanishini sekinlashtiruvchi vosita sifatida baholangan. Shibagaki tomonidan olib borilgan tadqiqotda esa febuksostat bilan davolash natijasida eGFR oshishi va proteinuriya kamayishi kuzatilgan (3b–5 bosqichli buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda). Vhelton tomonidan olib borilgan 5 yillik kuzatuvda febuksostat bilan davolash eGFRning siydik kislotasi darajasiga teskari bog'liqlikda yaxshilanishini ko'rsatgan: har 1 mg/dL s-UA kamayishi bilan eGFR 1 mL/min ga yaxshilanishi bashorat qilingan. Sistatin-C buyrak faoliyatining sezgir biomarkeri bo'lib, ovqatlanish, mushak massasi yoki jismoniy faoliyatdan ta'sirlanmaydi. XOR-I preparatlari bilan davolangan giperyurikemiyali surunkali buyrak kasalligi mavjud bemorlarida siydik kislotasi darajasini o'rganishga qaratilgan boshqa tadqiqotlar mavjud emas, ammo 6 oylik kuzatuv natijalari asosida febuksostatning siydik kislotasi darajasini topiroksostatga nisbatan samaraliroq pasaytirishi, shuningdek, zardob kreatinini va eGFR ko'rsatkichlari bo'yicha afzalligi qayd etilgan. Siydikdagi albumin miqdorida esa guruhlar o'rtasida sezilarli farq aniqlanmagan, biroq febuksostat guruhi uchun pastroq ko'rsatkichlar kuzatilgan. Surunkali buyrak yetishmovchiligining 3-bosqichi bo'lgan bemorlarda allopurinol qabul qiluvchilarning bir qismi febuksostatga o'tkazilgan. Bu yerda 3 oydan so'ng febuksostat guruhi siydik kislotasi darajasini sezilarli kamaytirgan bo'lsa-da, ikki

guruh o'rtasida umumiy farq aniqlanmagan. Shuningdek, sichqonlarda o'tkazilgan eksperimentda febeksostat tsisplatin bilan chaqirilgan o'tkir buyrak shikastlanishi modelida siydikdagi oqsil va oksidlovchi stress ko'rsatkichlarini doza bog'liqlikda pasaytirgan.

Hosoya tomonidan olib borilgan tadqiqotda topioksostat bilan davolash siydikdagi albuminni sezilarli kamaytirgani qayd etilgan. ETUDE tadqiqotida esa qandli nefropatiyaga chalingan bemorlarda yuqori dozadagi (160 mg/kun) topioksostat siydikdagi albuminni past doza (40 mg/kun) bilan solishtirganda sezilarli kamaytirgan. Nakamura tomonidan olib borilgan tajribada sichqonlarda topioksostat siydikdagi albumin va plazmadagi XOR miqdorini doza bog'liqlikda pasaytirgan, febeksostatda esa bunday doza bog'liqligi kuzatilmagan.

Shuningdek, bir klinik tadqiqotda 13 nafar surunkali buyrak yetishmovchiligi bemori febeksostatdan topioksostatga o'tkazilgach, siydikdagi oqsil darajasi sezilarli kamaygan. Mazkur tadqiqotdan tashqari, febeksostat va topioksostatni bevosita taqqoslagan boshqa klinik tadqiqotlar mavjud emas, shuning uchun aynan qaysi dori kuchliroq renoprotektiv ta'sir ko'rsatishi to'g'risida aniq xulosa chiqarish hozircha murakkab. Biroq XOR-I vositalarining buyrak faoliyatini himoya qiluvchi xususiyatlari ko'plab tadqiqotlarda tasdiqlangan.

XULOSA: TROFEO surunkali buyrak yetishmovchiligi bo'yicha qo'shimcha tadqiqoti natijalariga ko'ra, ksantin oksidaza fermentini bloklovchi dori vositalari orasida febeksostat topioksostatga nisbatan kuchliroq buyrakni asrovchi va antioksidant ta'sir ko'rsatdi. Ayniqsa, surunkali buyrak yetishmovchiligi bilan birga yurak-qon tomir kasalliklariga chalingan va giperurikemiya aniqlangan bemorlar orasida bu dori vositasi ustunlik ko'rsatdi. Tadqiqot davomida febeksostat qabul qilgan bemorlarning qonidagi siydik kislotasi darajasi doimiy ravishda 6,0 milligramm/dekalitr miqdordan past bo'lib turgan, topioksostat qabul qilgan bemorlarning esa yetti nafarida bu ko'rsatkich ortib ketgani aniqlangan. Bu esa febeksostatning qon zardobidagi siydik kislotasini nazorat qilishdagi samaradorligini tasdiqlaydi.

Buyrak faoliyatini baholovchi laborator ko'rsatkichlar – qon zardobidagi kreatinin miqdori, hisoblangan buyrak filtrlash tezligi va sistatin-C miqdori – febeksostat qabul qilgan bemorlarda sezilarli darajada yaxshilangan. Sistatin-C darajasining pasayishi buyrak funksiyasining sezgir va barqaror yaxshilanishidan dalolat beradi. Shuningdek, oksidlangan past zichlikdagi lipoprotein darajasining kamaygani febeksostatning organizmdagi oksidlovchi stressga qarshi ta'sirini ko'rsatadi.

Shu bilan birga, siydikdagi oqsil miqdori, yallig'lanish ko'rsatkichlari yoki yog' almashinuvi bilan bog'liq parametrlar (umumiy xolesterin, triglitseridlar, yuqori va past zichlikdagi lipoproteinlar) bo'yicha sezilarli farqlar kuzatilmadi. Bu esa ikkala dorining ayrim metabolik xususiyatlari o'xshashligini bildiradi.

Tahlil asosida, mualliflik yondashuvi sifatida, surunkali buyrak yetishmovchiligi bilan ogʻrigan, ayniqsa yurak-qon tomir kasalliklari bilan murakkablashgan giperyurikemik bemorlarda febuxostat uzoq muddatli davolash uchun ustun dori vositasi sifatida tavsiya etilishi mumkin. Shu bilan birga, topiroksostatning yuqori dozada qoʻllanilishi va boshqa kasallik holatlarida qanday natija berishi haqida yanada kengroq va uzoq muddatli klinik tadqiqotlar oʻtkazilishi maqsadga muvofiq.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Richette P., Bardin T. Gout // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 318–328.
2. Vitart V., Rudan I., Hayward C., Gray N.K., Floyd J., Palmer C.N., et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout // *Nature Genetics*. — 2008. — Vol. 40. — P. 437–442.
3. Eggebeen A.T. Gout: an update // *American Family Physician*. — 2007. — Vol. 76. — P. 801–808.
4. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A. i dr. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564
5. Hille R. Molybdenum-containing hydroxylases // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2005. — Vol. 433. — P. 107–116.
6. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2002. — Vol. 33. — P. 774–797.
7. Gray C.L., Walters-Smith N.E. Febuxostat for treatment of chronic gout // *American Journal of Health-System Pharmacy*. — 2011. — Vol. 68. — P. 389–398.
8. Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat // *Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 30. — P. 594–608.
9. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. «Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии» // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;2019(2):28–33. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-28-33
10. Chao J., Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout // *Current Rheumatology Reports*. — 2009. — Vol. 11, No. 2. — P. 135–140.
11. Dubchak N., Falasca G.F. New and improved strategies for the treatment of gout // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. — 2010. — Vol. 3. — P. 145–166.
12. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Cheremushkina E.V. «Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования)» // *Вестник ревматологии*. 2022–2023.

13. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T., Pillinger M.H., et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // Arthritis Care & Research. — 2012. — Vol. 64, No. 10. — P. 1447–1461.
14. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C., et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations // Nature Genetics. — 2013. — Vol. 45, No. 2. — P. 145–154.
15. Молекулярно-генетические предикторы развития подагры: обзор тяжести и клинического течения заболевания // Научный журнал NA-Journal, 2024.